Münster 1937 No 46 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westf.

Über die Aufhebung des Lentinstillstandes am Froschherzen durch Tyramin

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

vorgelegt von

Friedrich Göcke
aus Recklinghausen.

1936

Druck: Rennebohm & Hausknecht, Bielefeld

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten,

Referent: Privatdozent Dr. Haarmann.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.).

MEINEN LIEBEN ELTERN!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547203_0160

Die Aufhebung des durch parasympathische Erregungsmittel am Froschherzen erzielten Stillstandes ist von Führer[1]) zu einer quantitativen Untersuchungsmethode auf den Gehalt unbekannter Atropinmengen ausgearbeitet worden. Unter Innehaltung der Führnerschen Versuchsanordnung hat Kirste (unter Freund)[2]) gezeigt, daß menschliches und tierisches Serum zwar nur in Ausnahmefällen eine vollständige Aufhebung des Muskarinstillstandes bewirkt, daß es aber einen mehr oder weniger großen Teil der zur Aufhebung erforderlichen Atropinmengen zu ersetzen imstande ist. Diese durch Serum zu ersparende Atropinmenge kann geradezu als Maß der Serumwirksamkeit benutzt werden, sodaß Struck[3]) mit dieser Methode feststellen konnte, daß in den Alkoholextrakt wirksamer Sera annähernd die volle Wirkungstärke des Ausgangsmaterials übergeht.

Diese Wirkung des Serums findet sich nach Freund[4]) im defibrinierten Blut, nachdem die vergänglichen Frühgiftwirkungen abgeklungen sind. Sie gehört also zu den Spätgiftwirkungen, unter denen die gefäßverengernde und die darmerregende Wirkung hervorzuheben ist. Die charakteristischen Spätgiftwirkungen finden sich nicht nur im Normalblut nach der Gerinnung, sondern lassen sich nach Freund[5]) mit der Frischblutextraktmethode auch im strömenden Blut nachweisen. Die Bedingungen, unter denen das strömende Blut Spätgiftwirkungen aufweist, sind z. T. krankhafte, z. T. experimentell erzeugbar. Nach Freund[5]) spielt die Spätgiftwirkung im Blute die Hauptrolle in der zweiten Wirkungsphase der unspezifischen Reiztherapie.

Die chemische Natur dieser Substanzen ist bisher nicht aufgeklärt. Manche Ähnlichkeit im Wirkungsbilde sprach für die Möglichkeit, daß an der Spätgiftwirkung Histamin beteiligt sein könnte. Jedoch haben Hülsmeyer[6]) und Werdehausen[7]) den Beweis erbracht, daß in verschiedenen Aufarbeitungen spätgifthaltigen Ausgangsmaterials Histamin nicht enthalten ist.

In letzter Zeit ist in Leberpräparaten und auch im Blute Tyramin nachgewiesen worden; und nach dem, was von der Tyraminwirkung bereits bekannt ist, hat sie eine viel größere Ähnlichkeit mit den Spätgiftwirkungen als das Histamin. Die Ähnlichkeit bezieht sich auf die Verstärkung der Adrenalinwirkung, auf die Gefäß- und Blutdruckwirkung (Webering, unter Freund)[8]), auf die erregende Wirkung an Darm und Uterus und auf

1) Führer: Nachweis u. Bestimmung von Giften auf biologischem Wege, Urban u. Schwarzenberg 1911.
2) Kirste: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 89, S. 106, 1921.
3) Struck: ebenda Bd. 93, S. 140, 1922.
4) Freund: ebenda Bd. 86, S. 266 u. Bd. 88, S. 39, 1920.
5) Freund: l. c.
6) Hülsmeyer: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 173, S. 1, 1933.
7) Werdehausen: Dissertation, Münster 1931.
8) Webering: ebenda 1935.

die Erhöhung der toxischen Digitaliswirkung am Froschherzen (Welling unter Freund)[9]).

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung, zu prüfen, ob auch bei der Aufhebung des diastolischen Stillstandes der parasympathischen Erregungsgifte am Froschherzen die Serumwirkung der reinen Tyraminwirkung entspricht.

Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden gemacht mit Hilfe der von Zipf modifizierten Kanüle nach Sommerkamp. Zuerst beschrieben wurde diese Kanüle von Freund und König[10]). Als Versuchstiere wurden Esculenten benutzt.

Das Fassungsvermögen der Kanüle mit dem präparierten Froschherzen betrug etwa 2 ccm. Dieser Wert wurde, um Druckschwankungen zu vermeiden, möglichst konstant gehalten. Als Flüssigkeit wurde Ringerlösung verwendet, mit der auch die benutzten Gifte (Tyramin, Atropin, Lentin) und Kaninchenblutserum gelöst bzw. verdünnt wurden.

Bei den einzelnen Versuchen wurde zunächst die Ringerlösung in der Kanüle meist zur Hälfte durch Lentinlösung ersetzt, die gerade noch einen vollständigen Herzstillstand machte. Dann wurde durch „Austitrieren" mit verschieden starken Atropin-, Tyramin- bezw. Serumkonzentrationen einzeln die jeweilige Empfindlichkeit gegenüber diesen Stoffen ermittelt. Jedesmal wurde mit Normalringerlösung wieder ausgewaschen, bis die Hubhöhe und Frequenz wieder der Tätigkeit des unvergifteten Herzens entsprachen. Bei den Kombinationen der einzelnen Stoffe wurden in gleicher Weise die Grenzwerte für ihre Wirksamkeit festgestellt.

Die Beanspruchung des isolierten Froschherzens war natürlich begrenzt. Es gelang jedoch meistens durch vorsichtiges Präparieren, die einzelnen Versuche 4—6½ Stunden auszudehnen, ohne daß sich Zeichen einer dauernden Schädigung bemerkbar machten.

Versuchsreihe I.

Es sollte gezeigt werden, wie reines Tyramin am überlebenden Froschherzen wirkt.

Tabelle 1.

	Steigerung der Hubhöhe	*Verminderung und Frequenz*	*Stillstand*
Tyramin	1 : 100 000 bis 1 : 10 000	1 : 1000	1 : 500

[9]) Welling: Inaugural-Diss., Münster (in Vorbereitung).

[10]) Freund u. König: Arch. f. ex. Path. u. Pharm. Bd. 125, S. 196, 1927.

Es ergab sich bei diesen Versuchen, daß durch starke Verdünnungen von Tyraminlösungen (1 : 100 000 — 1 : 10 000) eine deutliche Verbesserung der Herztätigkeit erzielt wurde, und zwar eine positiv-inotrope und positiv-chronotrope Wirkung. Ein nachweisbarer Unterschied bei stärkerer und schwächerer Konzentration innerhalb der oben angegebenen Grenzen konnte nicht festgestellt werden.

Bei einer Konzentration von Tyramin 1 : 1000 war die Wirkung entgegengesetzt: Die Frequenz und Hubhöhe nahm stark ab. Die Pulszahl sank etwa auf die Hälfte, die Hubhöhe nicht so stark etwa um $^1/_4$ der Werte bei dem unvergifteten Herzen.

Bei einer Verdünnung von Tyramin 1 : 500 kam es nach etwa 2—$2^1/_2$ Minuten zum Herzstillstand in Mittelstellung.

Die einmal festgestellte Empfindlichkeit eines Froschherzens gegen Tyramin — wie auch in den späteren Versuchen gegen die anderen benutzten Gifte — änderte sich im Verlaufe der weiteren Vergiftungen nachweisbar nicht.

Versuchsreihe II.

Hier wurden die verschiedenen Lentinkonzentrationen, die zum Herzstillstand führten, und die Aufhebung mit Tyramin und Atropin geprüft.

Tabelle 2.

Nr. des Vers.	*Lentin*	*Atropin*		*Tyramin*		*Atropin u. Tyramin*
		Ø	+	Ø	+	+
3	1 : 6 000	1 : 100 000	1 : 50 000	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 200 000 1 : 80 000
4	1 : 10 000	1 : 100 000	1 : 50 000	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 200 000 1 : 80 000
5	1 : 20 000	1 : 500 000	1 : 250 000	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 500 000 1 : 80 000
8	1 : 30 000	1 : 500 000	1 : 250 000	1 : 80 000	1 : 40 000	1 : 500 000 1 : 80 000
6	1 : 100 000	1 : 500 000	1 : 250 000	1 : 80 000	1 : 40 000	1 : 500 000 1 : 80 000

Zur Erläuterung — auch für spätere Tabellen — sei gesagt, daß die Zahlenangaben in ( ) Konzentrationen bedeuten, mit denen keine vollständige Aufhebung des Herzstillstandes erreicht wurde. Die Zeichen Ø bedeuten, daß mit diesen Konzentrationen noch keine Aufhebung möglich war, + bezeichnet eine vollständige Aufhebung des Herzstillstandes.

Reines Tyramin machte in der Konzentration 1 : 40 000 dreimal eine vollständige Aufhebung des Lentinstillstandes. 1 : 80 000 führte bei allen 5 Versuchen zu keiner Aufhebung. Doch war dieses an sich unwirksame Tyramin in Verdünnung 1 : 80 000 bei allen 5 Herzen imstande, mit $^1/_2$—$^1/_4$ der zur Aufhebung notwendigen Atropinkonzentration die Aufhebung zu bewirken.

Der Stillstand war mit Lentin in verschiedenen Konzentrationen von 1 : 6000 bis 1 : 100 000 herbeigeführt worden. Bei den stärksten Lentinkonzentrationen (1 : 6000 und 1 : 10 000) gelang es mit Tyramin allein nicht, den Stillstand vollständig aufzuheben. Auch bewirkte hier Tyramin 1 : 80 000 mit $^1/_4$ der sonst notwendigen Atropinkonzentration die Aufhebung.

Es zeigte sich also, daß durch an sich unwirksame Tyraminmengen Atropin erspart werden kann, wenn man beide Stoffe zusammen verwendet.

Die Tabelle 2 a dient zur weiteren Stützung des Vorhergesagten. Sie enthält Versuche, in denen später nach Auswaschen der Vergleich mit spätgifthaltigem Serum durchgeführt wurde.

Tabelle 2a.

Nr. des Vers.	*Lentin*	*Atropin*		*Tyramin*		*Atropin u. Tyramin*
		Ø	+	Ø	+	+
15	1 : 20 000	1 : 800 000	1 : 400 000	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 800 000 1 : 160 000
13	1 : 25 000	1 : 50 000	1 : 25 000	1 : 80 000		1 : 50 000 1 : 80 000
11	1 : 50 000	1 : 200 000	1 : 100 000	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 200 000 1 : 80 000
10	1 : 100 000	1 : 500 000	1 : 250 000	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 500 000 1 : 80 000
12	1 : 100 000	1 : 100 000	(1 : 50 000)	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 50 000 1 : 80 000
14	1 : 200 000	1 : 50 000	1 : 25 000	1 : 5 000	(1 : 2 000)	1 : 50 000 1 : 80 000

Versuchsreihe III.

Es wurde der Einfluß der Calciumkonzentration bei der Aufhebung des Lentinstillstandes beobachtet, um Vergleiche mit den Kirste'schen Angaben zu ermöglichen.

Tabelle 3.

Nr. des Vers.	Lentin	Atropin		Tyramin		Atropin u. Tyramin	
		Ø	+	Ø	+	Ø	+
	gelöst in Normalringer.						
14	1 : 200 000	1 : 50 000	1 : 25 000	1 : 5 000	(1 : 2 000)	1 : 100 000 1 : 80 000 1 : 50 000 1 : 160 000	1 : 50 000 1 : 80 000
		gelöst in Calciumringer.					
					(1 : 5 000)		1 : 100 000 1 : 80 000 1 : 50 000 1 : 160 000

In Übereinstimmung mit den Kirste'schen Angaben wurde festgestellt, daß bei Verdoppelung des Calciumgehaltes der Ringerlösung sowohl Atropin als auch Tyramin erspart werden kann. An dem mit Lentin 1 : 200 000 vergifteten Herzen zeigte sich, daß bei einer Kombination von Atropin und Tyramin, in der Ringerlösung mit doppeltem Calciumgehalt Konzentrationen wirksam waren, die in gewöhnlicher Ringerlösung keine Aufhebung machten. Bei Normalringer waren die Konzentrationen von 1 : 50 000 Atropin und 1 : 80 000 Tyramin zusammen zur Aufhebung nötig. Unwirksam waren sowohl 1 : 100 000 Atropin zusammen mit 1 : 80 000 Tyramin als auch 1 : 50 000 Atropin mit 1 : 160 000 Tyramin. Diese beiden unwirksamen Gemische führten zur vollen Aufhebung des Lentinstillstandes, wenn der Calciumgehalt in der Ringerlösung verdoppelt wurde. Es ersetzte also der doppelte Calciumgehalt die Hälfte der sonst notwendigen Atropin-bzw. Tyraminmengen.

Versuchsreihe IV.

In der vierten Versuchsreihe wurde die Wirkung von Serum auf die Aufhebung des Lentinstillstandes untersucht.

Tabelle 4.

Nr. des Vers.	*Lentin*	*Atropin* Ø	*Atropin* +	*Tyramin* Ø	*Tyramin* +	*Serum* Ø	*Serum* +	*Atropin u. Serum* +	*Tyramin u. Serum* +	*Alter des Serums*
9	1 : 30 000	1 : 200 000	(1 : 100 000)	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 10	(1:5)	1 : 100 000 1 : 10		3 Wochen
10	1 : 100 000	1 : 500 000	1 : 250 000	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 20	(1:2)	1 : 500 000 1 : 10	1 : 80 000 1 : 10	3 Tage
11	1 : 50 000	1 : 200 000	1 : 100 000	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 10	(1:5)	1 : 200 000 1 : 10	1 : 80 000 1 : 10	1 Tag
12	1 : 100 000	1 : 100 000	(1 : 50 000)	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 2		1 : 200 000 1 : 10	1 : 40 000 1 : 10	1 Tag
13	1 : 25 000	1 : 50 000	1 : 25 000	1 : 10 000		1 : 2	(1:1)	1 : 50 000 1 : 80	1 : 5 000 1 : 10	2 Tage

Es handelte sich um Kaninchenserum, das 1—3 Tage alt war, abgesehen von Versuch Nr. 9, dessen Serum 3 Wochen alt war.

Bei allen 5 Herzen konnte der Lentinstillstand mit Serum allein nicht bzw. nicht vollständig aufgehoben werden. Bei einer Mischung von Serum mit Atropin, wie auch mit Tyramin waren bereits $^1/_4$—$^1/_2$ der allein wirksamen Atropin- bzw. Tyraminkonzentrationen imstande, den Stillstand aufzuheben. Dabei wurde Serum in Konzentrationen 1 : 10 verwandt. Das ersetzte etwa die Hälfte der sonst notwendigen Tyraminmenge und ebenso auch die Hälfte der sonst erforderlichen Atropinmenge. Im allgemeinen würde das bedeuten, daß die Serumkonzentration 1 : 10 einer Tyraminverdünnung von 1 : 80 000 entspricht.

Versuchsreihe V.

In der letzten Versuchsreihe handelte es sich darum, den Vergleich zwischen frischem und spätgifthaltigem Serum durchzuführen.

Tabelle 5.

Nr. des Vers.	*Lentin*	*Atropin*		*Tyramin*		*Serum*		*Atropin u. Serum* +	*Tyramin u. Serum* +	*Art des Serums*
		Ø	+	Ø	+	Ø	+			
15	1 : 20 000	1 : 800 000	1 : 400 000	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 1		1 : 800 000 1 : 40		Frisch-Serum
17	1 : 50 000	1 : 8 Mill.	1 : 6 Mill.	1 : 600 000	1 : 300 000	1 : 80	1 : 40	1 : 8 Mill. 1 : 80	1 : 600 000 1 : 80	dasselbe Serum 3 Tage alt.

Tabelle 5a.

Nr. des Vers.	*Lentin*	*Atropin*		*Tyramin*		*Serum*		*Atropin u. Serum* +	*Tyramin u. Serum* +	*Art des Serums*
		Ø	+	Ø	+	Ø	+			
18	1 : 3 000	1 : 500 000	1 : 400 000	1 : 80 000	(1 : 40 000)	1 : 80 1 : 20		1 : 500 000 1 : 80		Frisch-Serum
19	1 : 2 000	1 : 1 Mill.	1 : 500 000	1 : 10 000	(1 : 5 000)	1 : 2		1 : 1 Mill. 1 : 80	1 : 10 000 1 : 40	dasselbe Serum nach Aderlaß

In dem Versuch der Tabelle 5 konnte selbst mit unverdünntem, frischem Serum der Lentinstillstand nicht aufgehoben werden. Das gleiche Serum zeigte drei Tage später bereits in Verdünnung 1 : 40 eine vollständige Aufhebung des Lentinstillstandes.

Daß andererseits auch das Frischserum nicht wirkungslos war, zeigte sich darin, daß es mit Atropin zusammen eine sonst unwirksame Atropinkonzentration wirksam machte.

Schon Kirste hat darauf hingewiesen, daß neben dem Spätgiftgehalt der Calciumgehalt, vielleicht auch andere kolloidchemische Eigenschaften an der Aufhebung des Muskarinstillstandes beteiligt sein können. Dies ist deshalb hervorzuheben, weil in keinem Falle damit gerechnet werden darf, daß, falls die Spätgiftwirkung mit etwaigem Tyramingehalt des Serums in Beziehung gebracht werden kann, so hohe Tyraminkonzentrationen erwartet werden dürfen, wie sich aus dem Vergleich mit der Wirkung reiner Tyraminwirkungen errechnen lassen.

Tabelle 5a.

Der letzte Versuch zeigte, daß auch im frischen Serum durch einen vorausgegangenen Aderlaß die Gegenwirkung gegen den Lentinstillstand nachweisbar wird. Nachdem von einem Normaltiere das frische Serum untersucht worden war, wurde nach 24 Std. erneut Blut entnommen und gleichfalls in frischem Zustande an einem anderen Froschherzen geprüft.

Dabei zeigte sich schon nach dieser kurzen Zeit die Zunahme der Wirksamkeit darin, daß erheblich geringere Zusätze von Tyramin und Atropin eine Serumverdünnung von 1 : 40 und 1 : 80 zur vollen Wirkung ergänzen.

Für sich allein war dieses Frischserum noch unwirksam, wohl weil mit einer Entwicklung der vollen Spätgiftwirkung erst später zu rechnen gewesen wäre.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, daß der Lentinstillstand am überlebenden Froschherzen durch reine Tyraminlösung aufgehoben werden kann. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Tyramin allein je nach der Konzentration am Froschherzen verschieden wirkt. In Konzentrationen von 1 : 1000—1 : 500 macht es Pulsverlangsamung, Verringerung der Hubhöhe und Stillstand in Mittelstellung. Aber in Verdünnungen von 1 : 10 000 — 1 : 100 000 macht es erhebliche Verbesserung der Hubhöhe und auch Beschleunigung der Frequenz.

Dieses sind die Konzentrationen, mit denen in den obigen Untersuchungen die Aufhebung des Lentinstillstandes versucht wurde. Wenn

an einem Herzen nach Feststellung der zum Stillstand führenden Lentinmenge sich eine verhältnismäßig hohe Lentinkonzentration als notwendig herausgestellt hatte, so war an diesem Herzen sowohl die zur Aufhebung ausreichende Atropinkonzentration, als auch die Tyraminkonzentration wesentlich höher, als an anderen Herzen mit größerer Empfindlichkeit gegenüber Lentin. Daher läßt sich nicht eindeutig ein Zahlenwert feststellen, der allgemeingültig ist für die Gegenwirkung gegen Lentin. Man kann nur ungefähr Beziehungen zur ersparten Atropinmenge aufstellen.

Ein Überblick über die Versuche zeigt, daß eine an sich für die Aufhebung des Lentinstillstandes unzureichende Atropinkonzentration von 1 : 80 000 etwa $^1/_4$ oder $^1/_2$ der ohne Tyramin zur Aufhebung des Stillstandes erforderlichen Atropinmenge vertreten kann. In der Mehrzahl der Fälle war etwa die doppelte oder die viermal höhere Tyraminkonzentration für sich allein wirksam gegen den Lentinstillstand.

In Vergleich mit den Kirste'schen Angaben über die Bedeutung der Calciumkonzentration für die Aufhebung des Lentinstillstandes zeigte sich, daß eine Erhöhung der Calciumkonzentration sowohl Atropin als auch Tyramin erspart; d. h., wird die Calciumkonzentration in der Ringerlösung verdoppelt, so reichen schon wesentlich geringere Atropin- und Tyraminmengen aus, um den Lentinstillstand aufzuheben. Diese Befunde zeigen, daß auch die Tyraminwirkung von der Calciumkonzentration abhängig ist, ähnlich wie dies Kirste für die Wirkung des Serums beschrieben hat.

In den beiden letzten Versuchsreihen gelang der Beweis, daß nicht nur eine unterschwellige Atropinkonzentration, sondern auch eine unterschwellige Tyraminkonzentration durch Serum wirksam gemacht werden kann. Bei einer Mischung von Serum und Tyramin war es für die Aufhebung des Stillstandes fast gleichgültig, in welchem Mischungsverhältnis die beiden zueinander standen, wenn nur die gleiche Gesamtmenge zur Wirkung kam. Daraus, wie aus den anderen Vergleichszahlen für Tyramin und Serum würde sich errechnen lassen, daß spätgifthaltiges Serum etwa die Wirkungsstärke einer Tyraminlösung von 1 : 10 000 hat. Es sei aber darauf hingewiesen, daß Kirste neben den als Spätgift bezeichneten Stoffen des Serums noch andere Bestandteile im Serum als bestimmend für seine Wirkungsstärke nachgewiesen hat. So ist vermutlich, wenn die Annahme richtig ist, daß die Spätgiftwirkung auf den Tyramingehalt zu beziehen ist, die Konzentration im Blute als erheblich niedriger anzunehmen.

Lebenslauf.

Am 13. Januar 1911 wurde ich in Recklinghausen als Sohn des Studienrates Friedrich Göcke und seiner Ehefrau Anna geb. Schmidt geboren. Nach 4jährigem Volksschulbesuch war ich 9 Jahre Schüler am Gymnasium Petrinum in Recklinghausen, wo ich am 25. Februar 1930 das Zeugnis der Reife erhielt. Ich studierte sodann Medizin an den Universitäten Innsbruck, Prag, Greifswald, Münster und Kiel. Das medizinische Vorexamen legte ich in Greifswald ab; das Staatsexamen bestand ich in Münster am 26. November 1935. Die mündliche Dr.-Prüfung legte ich in Münster am 20. Dezember 1935 ab. Das Praktische Jahr leiste ich zur Zeit im Knappschaftskrankenhaus in Recklinghausen ab.